



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

Riskfaktorer och kliniska symptom vid sjukdomen PPID hos häst

Angelika Dahlberg

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:24*

Riskfaktorer och kliniska symptom vid sjukdomen PPID hos häst

Risk factors and clinical signs associated with PPID in horses

Angelika Dahlberg

Handledare: Johan Bröjer, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Sanna Trulsen Lindåse, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Inger Lilliehöök, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0830

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:24

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Pituitary pars intermedia dysfunction, PPID, fång, ACTH, dexametason

Key words: Pituitary pars intermedia dysfunction, PPID, laminitis, ACTH, dexamethasone

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) är en åldersrelaterad, neurodegenerativ sjukdom hos framförallt medelålders till äldre hästar (hästar > 10 år). Prevalensen och riskfaktorerna för PPID är långt ifrån klarlagda och detta gäller även sambandet mellan kliniska fynd och diagnos. Syftet med detta examensarbete är att undersöka om det finns några samband mellan tänkbara riskfaktorer och symptom vid PPID. Detta har gjorts utifrån de sammanställda resultaten från remisser, som under de senaste fyra åren fyllts i i samband med provtagning för ACTH hos hästar som misstänks lida av PPID.

Cirka 960 remisser har ifyllts i samband med provtagning av hästar som av djurägare eller behandlande veterinär misstänkts ha PPID. Proverna har analyserats vid Klinisk kemiska laboriet, Universitetsdjursjukhuset Uppsala (UDS). Totalt analyserades 955 ACTH prov, dexametasonhämningstest utfördes även på 4 av dessa hästar och på ytterligare 5 hästar gjordes enbart ett dexametasonhämningstest. Under dessa fyra år provtogs 471 (49,1%) ston, 477 (49,7%) valacker samt 12 (1,2%) hingstar. I remissen ställdes frågor angående foder och bete, foderstatens anpassning till hästens hull, fettansättning och muskelatrofi och om vilken typ av arbete hästen användes till, pälsfällning, fång samt misstanke om andra sjukdomar.

Av det totala antalet hästar som provtogs för PPID hade 39,3% förhöjt ACTH, vilket i denna studien tolkades som indikation på PPID. Åldersspannet bland de provtagna hästarna var mellan 1–33 år, medianen var 17 år. Medianåldern hos hästar med förhöjda ACTH-koncentrationer var i denna studie 20 år, vilket överensstämmer med andra studier vilka hävdar att PPID är en åldersassocierad diagnos. De vanligast provtagna raserna var, islandshästar (222st, 23,2%), korsningsponnyer (136st, 14,2%), shetlandsponnyer (132st, 13,8%) och halvblod (110st, 11,5%). Flera kliniska tecken och anamnestiska punkter kunde associeras med en ökad risk för PPID efter beräkning av Oddsquoter (OR). Utifrån resultaten i studien visade bland annat följande faktorer en ökad OR för PPID: ponny (OR 2,98), sen pälsfällning (OR 2,69), sen fällning av pälsen på undersidan av halsen (OR 3,49), muskelatrofi (OR 1,63) samt en lägre prestationsnivå, medan exempelvis måttlig-hög träningsintensitet visade på minskad OR för PPID.

SUMMARY

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) is an age-related neurodegenerative disease in especially middle-aged to older horses (horses > 10 years). Prevalence and risk factors for PPID are far from being established, and this also applies to association between clinical findings and diagnosis. The purpose of this thesis is to evaluate any connections between potential risk factors and clinical signs in diagnosed PPID. Information from request forms for ACTH-sampling in horses suspected to have PPID during the last four years were compiled and analyzed.

Approximately 960 request forms were received. The samples were analyzed at the Clinical Chemical Laboratory, Universitetsdjursjukhuset Uppsala (UDS). A total of 955 ACTH samples were analyzed. A dexamethasone inhibition test was also performed on 4 of these horses. In 5 horses the dexamethasone inhibition test was the only test performed. 471 (49.1%) mares, 477 (49.7%) geldings and 12 (1.2%) stallions were tested during these 4 years. The questions asked in the request form covered aspects of feed and pasture, fat deposition and muscle atrophy, what type of work the horse was used for, hair coat shedding, laminitis and suspicion of other diseases.

Of the total number of horses tested for PPID, 39.3% were diagnosed with PPID. The age range among the sampled horses was between 1 and 33 years, the median was 17 years. The median age of horses with elevated ACTH concentrations was 20 years, which is in accordance with many other studies which claim that PPID is an age-associated disease. The most commonly sampled horse breeds were Icelandic Horses (222st, 23.2%), Crossbred Ponies (136st, 14.2%), Shetland Ponies (132st, 13.8%) and Halfblooded breeds (110st, 11.5 %). Several clinical signs and anamnestic findings were associated with an increased risk of PPID based on Odds Ratio (OR). Based on the results, the following factors were shown to have increased OR for PPID: pony (OR 2,98), delayed shedding (OR 2,69), delayed shedding of the fur on the lower side of the neck (OR 3,49), muscular atrophy (OR 1,63) and a lower performance level, while for example moderately-high exercise intensity showed reduced OR for PPID.

INNEHÅLL

Inledning	1
Litteraturöversikt.....	2
Material och metoder	6
Resultat	9
Diskussion.....	17
Referenser	21

INLEDNING

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID), är en kronisk progressiv sjukdom. Sjukdomen har rapporterats hos hästar över sju år, med ökad förekomst hos hästar över 18 år (Schott 2002). Enligt studier drabbar PPID 10 % (McGowan *et al.*, 2003) till 30 % (McFarlane, 2011) av alla hästar över 15 år. Sjukdomen har uppmärksammats först på senare tid. Tidigare bortförklarades symtomen som åldersförändringar. Sjukdomens patogenes är okänd, men orsaken anses vara en bristande produktion av dopamin i hypothalamus, vilket resulterar i att hypofysens pars intermedia tillväxer och blir överaktiv (Millington *et al.*, 1988; McGowan, 2005). I en studie av Frank *et al.* (2006) visades det att 40 % av hästar med en medelålder på 15 år som donerats till veterinärutbildningar av olika anledningar hade mikro- eller makroadenom i hypofysens pars intermedia. Bidragande till den kliniska bilden är pars intermedias ökade produktion av pro-opiomelanocortins (POMCs) som ger upphov till en dysfunktion av binjurebarken och en ökad plasmakoncentration av kortisol (Schott, 2002).

Inga studier har kunnat dokumentera en köns- eller raspredisponering, men enligt Hillyer *et al.* (1992) och Harold *et al.* (2001) verkar ponnyer och Morganhästar löpa större risk. I en studie av McGowan (2005) rapporteras att hästar med PPID ofta drabbas av fång, vilket kan resultera i avlivning såvida inte behandling mot PPID sätts in.

Denna studie baseras på sammanställd information från remisser som fyllts i av veterinärer i samband med insändandet av blodprov för analys av ACTH. Syftet med detta arbete är att få en ökad kunskap om predisponerande faktorer och symptom i samband med PPID. Ytterligare syfte med arbetet är att få en inblick i vilka faktorer hos hästar som får Sveriges veterinärer och djurägare att misstänka PPID.

LITTERATURÖVERSIKT

Hypofysens anatomi

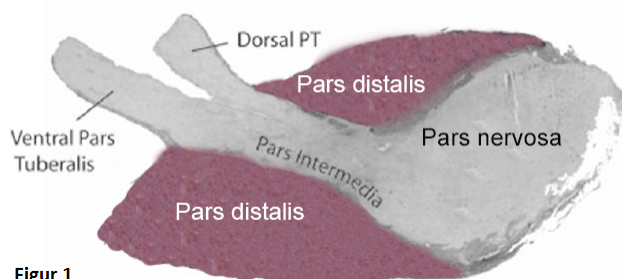
Hypofysen och hormoner som produceras i denna har en väsentlig betydelse för utvecklingen av PPID. Hypofysen är uppdelad i två lober. Den större av dem är den främre, adenohypofysen, vilken är uppdelad i tre delar; pars distalis, pars intermedia och pars tuberalis. Den mindre, bakre, loben benämns neurohypofysen och delas även den upp i tre delar; pars nervosa, infundibulärstjälken och eminentia mediana (figur 1). Hypofysen finns vid hjärnans bas och hypofysstjälken förbinder den med hypotalamus (Schott, 2002) (figur 2).

Hormoner av betydelse vid PPID

Kortikotropinfrisättande hormon (CRH) är ett av de neurohormoner som hypotalamus utsöndrar. CRH initierar syntes och insöndring av hormoner såsom adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) från adenohypofysen, framförallt pars distalis (Wilson *et al.*, 1982). Endokrina celler i binjurebarken stimuleras av ACTH att frisätta kortisol som i sin tur ger en negativ feedback signal och inhiberar sekretionen av CRH och ACTH (Sjaastad *et al.*, 2010).

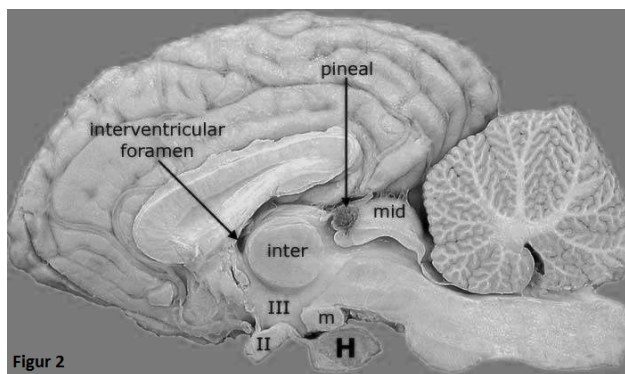
Adenohypofysen syntetiserar och lagrar även andra hormoner såsom prolaktin, tillväxthormon (GH), luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och tyroideastimulerande hormon (TSH) (Schott, 2002). I pars distalis finns kortikotrofer som producerar hormonprekursorn pro-opiomelanocortin (POMC) som via prohormonkonvertaser (PC1) framförallt bearbetas till ACTH (Schott, 2002; McFarlane, 2011). Pars intermedia är uppbyggd av melanotrofer som även de producerar POMC. POMC omvandlades också här till ACTH av PC1 (McFarlane, 2007), men även till melanocytstimulerande hormon (α -MSH) av prohormonkonvertas 2 (PC2). α -MSH har i sin tur en roll i metabolismen och som antiinflammatorika. Hos möss inhiberas PC-aktiviteten i pars intermedia av dopamin medan aktiviteten stimuleras av tyrotropinfrisättande hormon (TRH) (Saiardi *et al.*, 1998). Det är troligt att det även finns andra oidentifierade reglerande faktorer utöver dopamin och TRH som spelar in vid PPID (McFarlane, 2011). Att PPID hästar får ökad produktion av ACTH skulle kunna förklaras av skillnaden i hämning av PC1 och PC2, då PC2 aktiviteten ökar mindre än PC1 aktiviteten i frånvaro av dopamin (McFarlane, 2011).

ACTH sekretionen och kortisolproduktionen uppvisar samma typ av dygnsvariation; de är som högst mot slutet av natten och tidigt på morgonen samt som lägst sent på kvällen. ACTH nivåerna varierar också under året och är som högst under sensommar och höst. Ökad sekretion av kortisol kan induceras av stress, vilket får den ACTH inducerade dygnsvariationen i plasmakortisol att bli mindre uttalad eller försvinna. Kontinuerligt höga plasmakoncentrationer av ACTH kan fås av kronisk stress, vilket i sin tur ökar binjurebarkens massa (McGowan, 2005).



Figur 1

Figur 1: Teckning över hypofysens huvudstrukturer.



Figur 2. Hjärnan i genomskärning. H = hypofysen

Patofysiologi

PPID är en dopaminerg neurodegenerativ sjukdom och orsakas av hypertrofi, hyperplasi eller adenom i hypofysens pars intermedia, ofta orsakad av sänkt dopaminerg inhibering av pars intermediarias melanotrofer. Detta ger upphov till ökad produktion av POMC och POMC-deriverade peptider som i sin tur leder till hyperplasi, adenombildning och PPID (McGowan, 2005). Vid administrering av dopaminagonist sjunker plasmakoncentrationen av POMC-deriverade peptider (McFarlane, 2011).

Klinisk bild

Symptomen vid PPID innefattar framförallt hirsutism, trötthet, muskelförtvining, viktnedgång, onormal fettansättning och kronisk fång. Polyuri/polydipsi, hyperhidros, reproduktionsstörningar, sänkt immunförsvar och beteendeförändringar förekommer också. Alla hästar med PPID utvecklar inte fång, men många drabbade hästar avlivas just på grund av fång (McCue, 2002; McGowan, 2005). En stor del av symptomen orsakas av hyperadrenokorticism och vid användning av kortisolinhibitorer kan klinisk förbättring ses (McGowan & Neiger, 2003). En del av symptomen tros även orsakas av ökningen av plasmakoncentrationen POMC-deriverade peptider och på grund av tryck på hypothalamus och/eller synnerven (McGowan, 2005; McFarlane, 2007). Sambanden mellan olika kliniska symptom och patofysiologin vid PPID är fortfarande inte helt klarlagda (McGowan & Neiger, 2003).

Hirsutism anses patognomont för PPID. Symptomet utvecklas gradvis och till en början ses ofta områden med långa hår längs benen eller under mandibula. Vinterpälsen kommer ofta tidigare och faller senare än normalt eller inte alls. Hårremmen blir ofta ljusare (McCue, 2002; McFarlane, 2011). Det finns olika teorier till varför hirsutism uppkommer. En involverar en kronisk ökning av α -MSH peptider som påverkar hudcellerna en annan innefattar en ökad produktion av testosteron (Holscher *et al.* 1978).

Hyperhidros kan orsakas direkt av hirsutismen, genom hämmad värmeavgivning (McCue, 2002). Den kan också vara ett resultat av ökade POMC-peptider (Holscher *et al.* 1978) eller resultatet av fysiskt tryck på värmeregleringscentrum i hypothalamus (McCue, 2002).

Muskelatrofi drabbar främst epaxial- och glutealmuskulaturen men dylik atrofi kan även ses hos äldre friska individer. Den histologiska bilden överensstämmer med bilden vid glukokortikoidöverskott hos andra arter, men andra hormonförändringar som insulinresistens och kronisk inflammation kan också orsaka sarkopeni (McFarlane, 2011). Ökad kortisolaktivitet leder till proteinkatabolism, vilket i sin tur leder till förlust av muskelmassa (Holscher *et al.* 1978).

Hos 15–30 % av alla hästar med PPID ses onormal fettdistribuering. Det är oklart om fettdeposition sker som ett resultat av PPID eller om fettackumulering predisponerar för utveckling av PPID. Typiska depositionsområden är längs nackkammen, kring svansroten, runt juver eller som supraorbitala fettkuddar (McFarlane, 2011).

Diagnostisering

I nuläget är det oklart vilken som är den bästa diagnostiska metoden för PPID. Även smärta, stress och andra sjukdomar kan påverka provresultaten för både ACTH och dexametasonhämningstest (McFarlane, 2011). Kliniskt ställs diagnosen PPID huvudsakligen utifrån sjukdomshistoria och kliniska tecken (McCue, 2002; McGowan, 2005).

Nedan beskrivs de vanligaste analysmetoderna vilka också används vid Klinisk kemiska laboratoriet vid UDS.

Endogen plasma ACTH koncentration

Sensitivitet och specificitet vid mätning av plasmakoncentrationen ACTH har varierat mellan olika studier. I en studie av Rendle *et al.* (2015) var sensitiviteten 69% och specificiteten 81%. Nackdelar är att hormonet är labilt och påverkas bl.a. av förvaring i rumstemperatur. Provet bör centrifugeras och kylas inom 4 timmar från provtagning och skickas fryst om transporten till laboratorium överstiger 12 timmar (Cornell University, 2014). En notering om hur länge provet varit okylt och om när det kylades bör göras. ACTH-koncentrationen har visats kunna variera vid upprepade provtagningar, därför har tillförlitligheten hos en enda mätning av ACTH-koncentration ifrågasatts. Dubbla mätningar har dock inte visat någon fördel. Varken ålder, ras eller kroppstyp tros påverka ACTH-koncentration hos friska hästar (Rendle *et al.*, 2015).

Eftersom det finns säsongsvariationer i koncentrationen av ACTH i blodet så varierar normalvärden för ACTH över året. Enligt referensvärden vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, SLU, så ska plasma-ACTH normalt ligga < 11 pmol/L augusti–oktober samt <7 pmol/L under november–juli.

Man bör också beakta andra orsaker till förhöjda ACTH- nivåer. ACTH frisätts från hypofysens pars distalis som en direkt respons till stress. Med stress menas exempelvis smärta, sjukdom, motion, transport eller veterinärbesöket i sig. Detta bör man ta hänsyn till vid provtagning och således inte provta då man misstänker annan sjukdom eller då hästen verkar mycket stressad. Alternativt bör detta noteras och tas med vid tolkning av provsvaret. Även vissa läkemedel tycks ha en inverkan på ACTH- koncentration och hästen bör därför inte provtas då den står på eventuell behandling, ej heller i samband med sedering (Hurcombe *et al.*, 2011).

Dexametasonhämningstest (DT)

Hos en frisk häst leder en dexametasongiva till inhibering av ACTH frisättning från pars distalis och minskad kortisolfrisättning från binjurarna. Hos hästar med PPID ses ingen minskad kortisolfrisättning (McFarlane, 2011). Dexametasonhämningstestet påverkas inte av tid på dygnet.

Det är emellertid praktiskt att ta ett 0-prov på eftermiddagen och att i samband med denna provtagning injicera 4mg/100 kg dexametason intramuskulärt. Därefter bör ett uppföljande blodprov tas 16–20 timmar senare, det vill säga på förmiddagen nästa dag. Nollprovet bör hos en frisk häst vara < 320 nmol/l och uppföljningsprovet < 45 nmol/l. Viss oro finns över risken att dexametasongivan ska utlösa ett fånganfall, men i en studie av Dybdal *et al.* (1994) rapporterades inga negativa effekter efter tillförsel av dexametason till över 121 hästar. Dosen som ges är en låg engångsdos, så riskerna får anses minimala och fördelarna uppväger.

Riskfaktorer och beräkningar

Riskfaktorer för att utveckla PPID är ålder, varje år över 15 år innebär en ökad risk. Hirsutism, fång, svankryggighet, bukighet, supraorbitala fettkuddar, fångränder samt förhöjt fibrinogen och gammaglutamyltransferas är riskfaktorer med statistisk signifikans som förekommer i en studie av McGowan *et al.* (2013) som innefattade 325 hästar. Muskelatrofi, polyuri och polydipsi anses förekomma hos 30 % av hästar med PPID enligt en studie av McFarlane (2011) men någon statistisk signifikans av dessa riskfaktorer kunde inte påvisas i studien av McGowan *et al.* (2013). Onormal fettdistribution ansågs förekomma hos 15-30% av alla PPID hästar enligt McFarlane (2011) och ökade fasteinsulin-nivåer sågs hos 60%. Opportunistiska- eller sekundära infektioner uppträder hos ca 35% av hästarna med PPID enligt McFarlane (2011).

I studien av McGowan *et al.* (2013) samlades anamnestic information in både från djurägare och veterinär samt kompletterades med klinisk undersökning, likt denna studie. Samband mellan riskfaktorer och PPID skattades här, såväl som i studien av McGowan *et al.* (2013), med hjälp av oddsratio (OR), som är kvoten mellan oddset att en häst med riskfaktorn har förhöjda ACTH-värden och oddset att en häst utan riskfaktorn har förhöjda ACTH-värden. En OR lika med 1 innebär ingen skillnad i ”risk”, en OR över 1 innebär en ökad ”risk” och en OR under 1 innebär en minskad ”risk”. Dessutom beräknades 95%-iga konfidensintervall (KI) kring OR; om konfidensintervallet innefattar 1 betyder det att OR inte är statistiskt säkerställt skilt från 1.

MATERIAL OCH METODER

Studiedesign

Studien baseras på blodprovresultat och klinisk information som behandlande veterinär lämnat i samband med beställning av ACTH eller kortisol-analys till Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetssjukhuset, SLU. Speciella remisser hade utformats av Johan Bröjer och Sanna Trulsen Lindåse, institutionen för kliniska vetenskaper, SLU. Syftet var att, genom utökade anamnestiska- och kliniska frågor, samla information angående vilka typiska kliniska tecken som får veterinärer och djurägare i landet att misstänka PPID. Ytterligare syfte var att kartlägga hästarnas skötselrutiner, hull och kliniska symptom. Då PPID även anses ha ett samband med fång, så var ett ytterligare syfte att titta på frekvensen av fång hos diagnostiserade hästar.

Remisserna fanns tillgängliga på hemsidan för klinisk kemi, UDS och fylldes frivilligt i av insändande veterinär och djurägare. I remissen ställdes frågor angående foder och bete; hästens hull, fettansättning och muskelatrofi och foderstatens anpassning till detta; typ av arbete hästen användes till, pälsfällning, fång samt misstanke om andra sjukdomar. Då remisserna utgör en stor informationskälla så finns möjligheter att titta på en mängd data och vi har här valt att primärt begränsa studien till att undersöka sambandet mellan skötselrutiner, kliniska tecken och PPID. Sambandet mellan fång och symptom respektive skötselrutiner undersöks till viss del också.

Totalt skickades 1413 remisser in i samband med provtagning för EMS och PPID under åren 2013-2017. Prover med remisser som skickades in för analys av fasteprov eller belastningsprov endast gällande glukos, triglycerider och insulin, tolkades som att frågeställningen var EMS (209 remisser). För analys av ACTH och/eller dexametasonhämning skickades 960 enskilda remisser in, här tolkades frågeställningen som PPID. Av dessa hade 86 remisser också en frågeställning om EMS och därför analyserades även glukos, insulin och triglycerider. Utvärdering av resultaten för dessa metabola variabler tas inte upp i denna studie. Resterande 244 remisser var uppföljande prover av redan diagnostiserade hästar. I detta arbete presenteras data gällande de 960 hästar som av djurägare och/eller veterinär misstänkts ha PPID och således provtagits för ACTH (955st) eller dexametasonhämning (9st). Av dessa 960 remisserna innehöll 48 remisser endast uppgifter om ras och ålder.

Av vilken anledning provtagning av respektive häst i studien skett framgår inte. Kriteriet för att vara med i studien är en, i olika grad, ifylld remiss och att ACTH eller dexametasonhämningstest beställts. Blodproverna analyserades vid Klinisk kemiska laboratoriet och remisserna arkiverades. Informationen från remisserna samt blodprovresultaten fördes sedan manuellt in i en Excel-fil och viss information kompletterades efter direktkontakt med respektive veterinär och ibland även djurägare.

Gruppering av data

Hästarna i studien har grupperats i två grupper, positiva och negativa för PPID. Denna bedömning har enbart gjorts utifrån provresultat och referensvärden. Hästar med ACTH-koncentration över aktuellt referensvärde har klassats som positiva medan övriga klassats som negativa. Referensvärden för ACTH vid Klinisk kemiska laboratoriet, UDS, är < 11 pmol/L augusti-oktober samt < 7 pmol/L under november-juli. Referensvärden vid dexametasonhämning är < 320 nmol/l vid 0-prov och < 45 nmol/l vid ett uppföljande prov. Två hästar som testats genom dexametasonhämning placerades i en gråzon då deras 0-prov låg inom referensvärdet medan hämningsprovet låg över. Deras data har inte använts.

I studien har vi jämfört de olika anamnestiska och kliniska uppgifterna hos hästar med förhöjda ACTH-värden med motsvarande uppgifter från hästar utan förhöjda värden. Vi beräknade också oddskvoten för flertalet faktorer. Vi har studerat följande faktorer:

Utfodring; hur många hästar åt vilken typ av vallfoder respektive kraftfoder. Beräkningar gjordes sedan på oddskvot att få en positiv diagnos utifrån vilka olika foderkombinationer hästen åt. Foderstatens anpassning till viktnedgång respektive viktökning hos hästar med ökade ACTH-nivåer respektive hästar med normala nivåer jämförs också.

Bete senaste säsongen/ typ av hage; hur många hästar gick i vilken typ av hage senaste säsongen. Beräkningar gjordes sedan på oddskvoten att få en positiv diagnos om hästen gick på bete/ i en hage med gräs jämfört med skogsbete och grushage eller andra alternativ.

Hull; hur många positiva respektive negativa hästar som befann sig i olika hullstadier. Oddskvot beräknades sedan för risken att diagnosticeras med PPID beroende på om hästen har ett hull över medelgott jämfört med under medel eller normalt. Hullförändring bland hästarna under de senaste 6 månaderna jämfördes också mellan grupperna, likaså huruvida de bedömdes lättfödda eller inte. Ursprungligen i remissen fanns fyra alternativ: under medel, normalt, över medel samt mycket över medel. Då många istället valt att kryssa i med alternativ däremellan så konstruerades det i efterhand flera alternativ. Detta ska beaktas då fler kan ha önskat dessa alternativ men hållit sig till att svara genom de befintliga alternativen.

Prestation; olika nivåer av motion jämfördes och oddskvoten beräknades för hagvistelse vs. lättare motion samt hagvistelse vs. måttlig-hög träningsintensitet.

Fettdeposition; jämförelse av nackkammens storlek mellan positiva och negativa hästar. Oddskvoten beräknades för risken att diagnosticeras med PPID vid förstorad nackkam. Från början fanns i remissen tre alternativ: normal, måttligt förstorad och kraftigt förstorad. Då många istället valt att kryssa i med alternativ däremellan så konstruerades det i efterhand flera alternativ, vilket då ska beaktas lite annorlunda då fler kan ha önskat dessa alternativ men sedan hållit sig till att svara genom de befintliga alternativen.

Päls; jämförelse mellan hästar med förhöjda ACTH-värden och de med normala värden. Hur många fällde sent och/eller hur många hade päls kvar på undersidan av halsen?

Muskelatrofi; hur många hästar i respektive grupp har uppvisat muskelatrofi de senaste 6 månaderna.

Misstanke om annan medicinsk sjukdom; av 781 hästar så hade remittenten fyllt i att annan sjukdom misstänktes i 30,1% av fallen. Frågan var ämnad för medicinska sjukdomar utöver PPID och/eller EMS samt fång. Detta har misstolkats av många. Vi har på grund av alla misstolkningar inte undersökt denna punkt närmare.

Fång; förekomst av fång och antal anfall hos hästar med ökade ACTH-koncentrationer respektive hästar med normala koncentrationer samt även hur lång tid som förlöpt från senaste fånganfall till provtagning.

Hur lång tid som förflöpt från senaste fånganfall fram till provtagning har ibland varit svårtolkat, då vi i remissen önskat få svar i antal veckor eller månader och vi istället fått mer diffusa svar. Konsekventa grupperingar har därför gjorts enligt följande:

- Endast ifyllt årtal vid sista fånganfall tolkas som fånganfall för 12 månader sedan.
- Endast ifylld månad vid senaste fånganfall tolkas som hela månader, *exempel: senaste fånganfall januari -14, datum för remissen 7 mars -14. Således; senaste fånganfall 2 månader sedan.*
- ”Några veckor sedan” bestäms att motsvara ”3 veckor”.
- ”Våren” bestäms till att motsvara april månad.
- ”Sommar” bestäms till att motsvara juli månad.
- ”Höst” bestäms till att motsvara september.

Raser; då det förekommer en mängd olika raser i remisserna har vissa mindre grupper av raser sammanförts med andra raser med liknande egenskaper för att bilda hanterbara grupper. Dessa har i sin tur delats upp i två huvudgrupper: hästar och ponnyer, se tabell 2.

Statistik

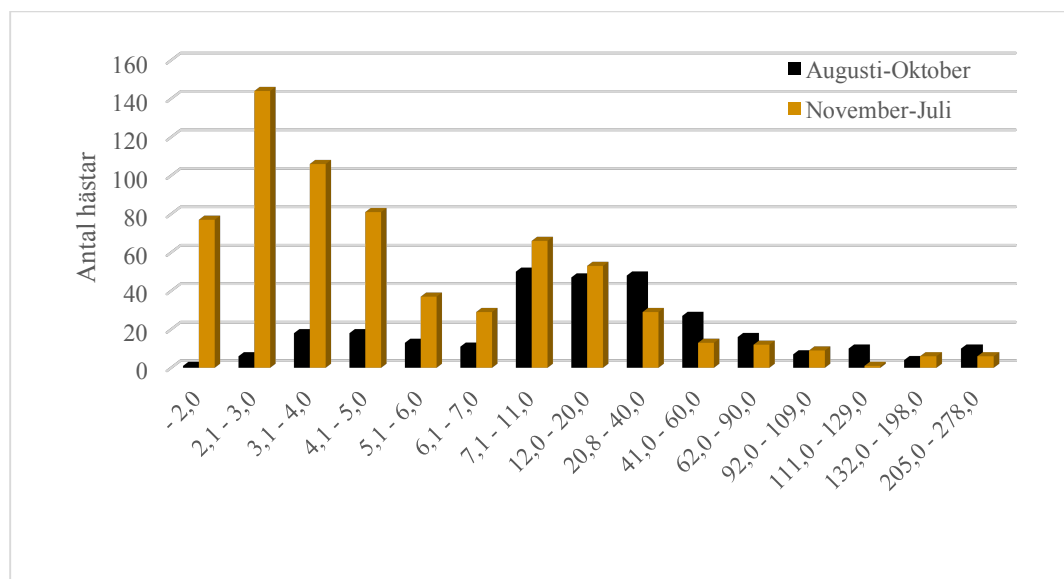
Samband har bara analyserats mellan PPID och tänkbara riskfaktorer genom att beräkna oddskvot (OR), deras 95% konfidensintervall (KI) samt P-värde (www.openepi.com).

Samband mellan fång och förekomsten av symptom respektive skötselrutiner undersöktes men analyserades inte som ovanstående.

RESULTAT

I samband med provtagning har 960 enskilda remisser inkommit. Av dessa innehöll 48 remisser endast uppgifter om ras och ålder.

Totalt analyserades 955 ACTH prover. Fyra av dessa hästar undersöktes även med ett dexametasonhämningstest. Fem hästar undersöktes enbart med ett dexametasonhämningstest. Nedanstående diagram visar hur antalet hästar är fördelade mellan olika ACTH-nivåer (Figur 1). ACTH varierade mellan 1 pmol/L till 278 pmol/L. Av de hästar som testades negativa för PPID provtogs 81,5% under perioden november–juli. Av de som visade förhöjda ACTH-koncentrationer provtogs 52,5 % under november–juli och 47,5% provtogs augusti–oktober.



Figur 1: ACTH-koncentrationer (pmol/L) hos de 955 provtagna hästarna fördelat på provperiod.

Av totalt antal hästar (960) som provtogs för PPID hade 377 (39,3%) hästar förhöjt ACTH eller otillräcklig hämning efter dexametasonhämningstest. Könsfördelningen bland alla provtagna hästarna var 471 (49,1%) ston, 477 (49,7%) valacker samt 12 (1,2%) hingstar. Av de positiva hästarna var 187 ston (49,6%), 185 (49,0%) valacker och 5 hingstar (1,4%). Åldersspannet bland de provtagna hästarna var 1–33 år, se tabell 1. Statistisk analys utfördes enbart på sannolikheten mellan häst och ponny att drabbas av förhöjda ACTH-nivåer och inte för varje enskild ras. Fördelning av raser samt raser som klassas till respektive kategori framgår av tabell 2.

Tabell 1. Åldersfördelning

Indikation på PPID*	Median (år)	25% kvartil (år)	75% kvartil (år)
Ja (n=369)	20	17	24
Nej (n=576)	15	11	19

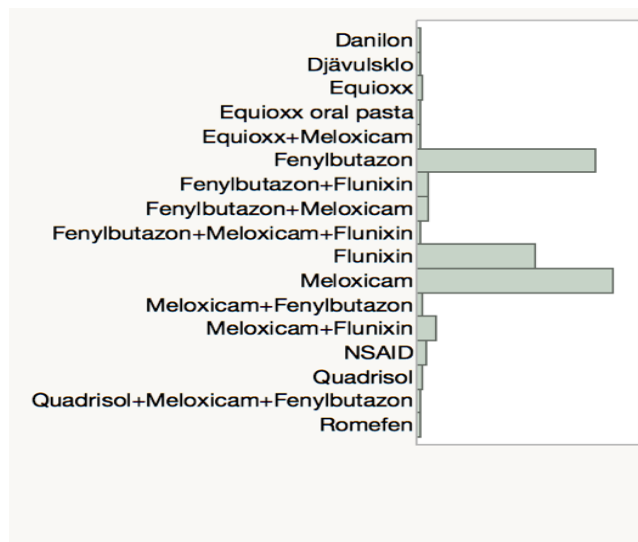
* Baserat på förhöjda ACTH-värden.

Tabell 2. *Rasfördelning*

Ras (förkortning)	Antal av totalantal (%)	Andelen positiva (%)	Raser som ingår i gruppen	Andelen positiva hästar inom rasen i %
HÄSTAR				
Westernhästar (Western)	14 (1,5)	3 (0,8)	Quarter American Curly Morganhästar Apaloosa	21,4
Svenskt Varmblod (WBL)	37 (3,9)	11 (2,9)		29,7
Varmblodig travare (VBL)	20 (2,1)	5 (1,3)		25,0
PRE	17 (1,8)	2 (0,5)	Lipizzaner Lusitano	11,8
Korsning	44 (4,6)	21 (5,6)	Korsningar av storhästras	47,7
Knabstrup	5 (0,5)	2 (0,5)		40,0
Halvblod (Hbl)	110 (11,2)	46 (12,2)	Svenska och utländska hbl Hannoveranare Oldenburger Trakener	42,0
Fullblod	3 (0,3)	3 (0,8)		100,0
Arab	26 (2,7)	11 (2,9)	Arabiskt fullblod Angloarab	42,3
Fjordhäst	20 (2,1)	11 (2,9)		55,0
Kallblod	55 (5,8)	21 (5,6)	Nordsvensk (både bruks och travare) Ardenner Dölehästar Frieser Irish Cob Tinker Shirehäst Haflinger	38,2
PONNYER				
Welsh	35 (3,7)	17 (4,5)	Alla kategorier	48,6
Connemara	16 (1,7)	8 (2,1)		50,0
Shetlandspunny (Shetland)	132 (13,8)	60 (15,9)		45,5
Gotlandsruss (Russ)	34 (3,6)	14 (3,7)		41,2
New Forest	28 (2,9)	9 (2,4)		32,1
Korsningsponny (KP)	136 (14,2)	59 (15,6)	KP Baskirhästar Dartmoorponny Fellponny Highland ponny Importerade ponnys	43,4
Islandshäst	222 (23,2)	74 (19,6)		33,3

Fång

Av de 332 hästar som inte hade några kända fånganfall hade ändå 10 hästar enligt remissen hovförändringar, som tyder på tidigare fång. Av hästarna med fång fick 88,0% smärtlindring vid senaste fånganfallet. De vanligaste preparaten som användes var i sjunkande ordning: Meloxicam, Fenylbutazon och Flunixin (Figur 2). Av samtliga hästar som provtogs för PPID stod 15,2 % på någon typ av behandling, vanligen smärtlindrande, vid tidpunkt för provtagningen. I tabell 3 nedan framgår andel hästar med fång i korrelation till vissa skötselfaktorer och egenskaper.



Figur 2. Preparat för smärtlindring som användes vid hästens senaste fång.

Tabell 3. Deskriptiv sammanställning av skötselfaktorer och hull i förhållande till förekomsten av antalet fånganfall

Variabel/Kategori	Antal fall (%)
<i>Antal fånganfall vid bete</i>	
Ett fånganfall (n=275)	
Inte bete någon gång	53 (19,3)
Bete en gång	150 (54,5)
Ej angivet	72 (26,2)
Två fånganfall (n=122)	
Inte bete någon gång	25 (20,5)
Bete en gång	38 (31,1)
Bete två gånger	45 (36,9)
Ej angivet	14 (11,5)
Tre fånganfall (n=125)	
Inte bete någon gång	19 (15,2)
Bete en gång	11 (8,8)
Bete två gånger	28 (22,4)
Bete tre gånger	36 (28,8)
Ej angivet	31 (24,8)
<i>Fång vs. Hull (n=507)</i>	
Ett eller flera fånganfall i kombination med hull	
Under medel	72 (14,2)

Under medel-normalt*	8 (1,6)
Normalt	203 (40,0)
Lindrigt över medel*	4 (0,8)
Över medel	194 (38,3)
Måttligt över medel*	2 (0,4)
Mycket över medel	24 (4,7)

Fång vs. Fettansättning i nacken (n=510)

Ett eller flera fånganfall i kombination med fettansättning

Normal fettansättning	129 (25,3)
Normal-måttligt förstorad*	24 (4,7)
Måttligt förstorad	283 (55,5)
Måttligt-kraftigt förstorad*	7 (1,4)
Kraftigt förstorad	67 (13,1)

Fång vs. Lättföddhet (n=503)

Ett eller flera fånganfall i kombination med

Lättfödd	369 (73,4)
EJ lättfödd	134 (26,6)

Diagnos vid senaste fånganfall (n=485)

Diagnos genom

Klinisk undersökning	121 (25,0)
Kontroll av rörelsemönster	27 (5,6)
Enbart röntgen	11 (2,3)
Klinisk us samt kontroll rörelsemönster	192 (39,6)
Kontroll rörelsemönster samt röntgen	3 (0,6)
Klinisk us samt röntgen	19 (3,9)
Klinisk us, kontroll rörelsemönster samt röntgen	112 (23,0)

* Dessa alternativ har tillkommit i efterhand då ett antal remitterter själva lagt till detta som ett alternativ, vilket bör beaktas.

I tabell 4 nedan illustreras skötselrutiner, hull och sådant som anses vara patognomont för PPID, exempelvis hirsutism och fettdepositioner för samtliga hästar. Dessa uppgifter analyseras sedan statistiskt i tabell 5.

Tabell 4. *Utfodring, hull, prestation, pälsfällning och förekomst av fång hos hästarna*

Variabel/Kategori	Antal fall		
	Provtagna för PPID (%)	Positiva (%)	Negativa (%)
<i>Utfodring</i>			
Vallfoder (n=860)			
Hö	345 (40,3)	141 (41,3)	204 (39,5)
Hösilage	251 (29,3)	78 (22,9)	173 (33,5)
Gräs	22 (2,6)	16 (4,7)	6 (1,2)
Gräs i kombination med hö eller hösilage	154 (18,0)	73 (21,4)	81 (15,7)
Vallfoder övriga kombinationer	85 (9,9)	33 (9,7)	52 (10,1)
Kraftfoder (n=443)			
Havre eller korn	24 (5,4)	13 (7,7)	11 (4,0)
Pelleterat kraftfoder eller musli	102 (23,0)	35 (20,8)	67 (24,4)
Lucern	39 (8,8)	13 (7,7)	26 (9,5)
Betfor	19 (4,3)	6 (3,6)	13 (4,7)
Kombinationer av dessa	72 (16,3)	37 (22,0)	35 (12,7)
Annat	103 (23,3)	33 (19,6)	70 (25,5)
Annat i kombination med några av ovanstående	84 (19,0)	31 (18,5)	53 (19,3)
<i>Bete senaste säsong (n=815)</i>			
Åkermarksbete	143 (17,5)	54 (16,4)	89 (18,4)
Natur-/ängsbete	390 (47,9)	176 (53,3)	214 (44,1)
Skogsbete	50 (6,1)	18 (5,5)	32 (6,6)
Grushage	79 (9,7)	22 (6,7)	57 (11,8)
Kombinationer av dessa	96 (11,8)	20 (6,1)	56 (11,5)
Annat alternativ	57 (7,0)	40 (12,1)	37 (7,6)
<i>Hull (n=850)</i>			
Under medel	121 (14,2)	57 (17,5)	64 (12,2)
Under medel-normalt*	12 (1,4)	5 (1,5)	7 (1,3)
Normalt	333 (39,2)	137 (42,0)	196 (37,4)
Lindrigt över medel*	7 (0,8)	4 (1,2)	3 (0,6)
Över medel	311 (36,6)	108 (33,1)	203 (38,7)
Måttligt över medel*	5 (0,6)	0 (0,0)	5 (1,0)
Mycket över medel	61 (7,2)	15 (4,6)	46 (8,8)
<i>Hullförändring (n=829)</i>			
Minskad vikt	279(33,7)	99 (30,6)	180 (35,6)
Bibehållen vikt	384 (46,3)	167 (51,5)	217 (43,0)
Ökad vikt	152 (18,3)	54 (16,7)	98 (19,4)
Varierat*	14 (1,7)	4 (1,2)	10 (2,0)
<i>Hull och foder (n=840)</i>			
Lättfödd	598 (71,2)	218 (64,9)	380 (75,5)
EJ lättfödd	241 (28,8)	118 (35,1)	123 (24,5)
<i>Foderstatens anpassning (n=821)</i>			
Viktninskning	204 (24,9)	62 (19,5)	142 (28,3)
Bibehållet hull	515 (62,7)	210 (65,8)	305 (60,8)
Viktökning	102 (12,4)	47 (14,7)	55 (11,0)

<i>Prestation (n=852)</i>			
Enbart hagvistelse	281 (33,0)	134 (39,9)	147 (28,5)
Lättare motion	469 (55,0)	188 (56,0)	281 (54,4)
Måttlig-hög intensitet	92 (10,8)	14 (4,1)	78 (15,1)
Elitnivå	20 (1,2)	0 (0,0)	10 (2,0)
<i>Fettansättning nacke (n=857)</i>			
Normal	250 (29,2)	108 (33,2)	142 (26,7)
Normal-måttligt förstorad*	33 (3,9)	12 (3,7)	21 (3,9)
Måttligt förstorad	442 (51,6)	158 (48,6)	284 (53,4)
Måttligt-kraftigt förstorad*	12 (1,4)	3 (0,9)	9 (1,7)
Kraftigt förstorad	120 (14,0)	44 (13,5)	76 (14,3)
<i>Muskelatrofi (n=808)</i>			
Uppvisat muskelatrofi senaste 6 mån	344 (42,6)	157 (49,8)	187 (37,9)
Ej uppvisat muskelatrofi senaste 6 mån	464 (57,4)	158 (50,2)	306 (62,1)
<i>Päls (n=833)</i>			
Fäller vinterpälsen sent	402 (48,3)	207 (63,0)	195 (38,7)
Fäller <i>inte</i> vinterpälsen sent	431 (51,7)	122 (37,1)	309 (61,3)
Päls kvar undersida hals efter fällning	228 (30,1)	138 (46,2)	90 (19,7)
Ej päls kvar undersida hals efter fällning	529 (69,9)	161 (53,8)	368 (80,3)
Fäller vinterpälsen sent samt päls kvar undersida hals	184 (54,0)	114 (55)	70 (12,1)
Fäller <i>inte</i> vinterpälsen sent samt päls kvar undersida hals	39 (9,7)	23 (6,1)	16 (2,8)
<i>Antal kända fånganfall (n=849)</i>			
Noll	329 (38,8)	135 (40,7)	194 (37,5)
Ett	275 (32,4)	94 (28,3)	181 (35,0)
Två	121 (14,3)	47 (14,2)	74 (14,3)
Tre eller fler	124 (14,6)	56 (16,9)	68 (13,2)
<i>Senaste fånganfallet (n=488)</i>			
Fång nu	51 (10,5)	25 (13,7)	26 (8,5)
Fång för 1 – 2 veckor sedan	26 (5,3)	11 (6,0)	15 (4,9)
Fång för 2 – 4 veckor sedan	65 (13,3)	21 (11,5)	44 (14,4)
Fång för 1 – 2 månader sedan	81 (16,6)	33 (18,1)	48 (15,7)
Fång för 2 – 6 månader sedan	103 (21,1)	34 (18,7)	69 (22,5)
Fång för 6 – 12 månader sedan	47 (9,6)	8 (4,4)	39 (12,7)
Fång för 12 – 24 månader sedan	29 (5,9)	9 (5,0)	20 (6,5)
Fång för > 24 månader sedan	86 (17,6)	41 (22,5)	45 (14,7)

* Dessa alternativ har tillkommit i efterhand då ett antal remittenter själva lagt till detta som ett alternativ, vilket bör beaktas.

Tabell 5. *Analys av riskfaktorer och kliniska symptom för en positiv diagnos av PPID*

Risk faktor	Oddsquot	95 % KI	P-värde
Allmänna data			
Kön (sto vs valack & hingst)	0,99	0,77 – 1,29	>0,999
Ponny vs häst	2,98	2,28 – 3,91	<0,001
Anamnestiska uppgifter			
Lättfödd	0,60	0,44 – 0,81	0,001
Fäller vinterpälsen sent	2,69	2,02 – 3,58	< 0,001
Fäller pälsen på undersidan av halsen sent	3,49	2,52 – 4,82	< 0,001
Har haft ett eller flera fånganfall	0,88	0,66 – 1,16	0,399
Fång nu-2 veckor sedan vs. EJ fång	1,26	0,77 – 2,08	0,431
Fång 2 – 4 veckor sedan vs. EJ fång	0,69	0,39 – 1,21	0,239
Fång 1 – 2 månader sedan vs. EJ fång	0,99	0,60 – 1,62	>0,999
Fång 2 – 6 månader sedan vs. EJ fång	0,71	0,44 – 1,13	0,179
Fång 6 – 12 månader sedan vs. EJ fång	0,30	0,13 – 0,65	0,002
Fång > 12 månader sedan vs. EJ fång	1,11	0,72 – 1,70	0,726
Hagvistelse vs. lättare motion	1,36	1,01 – 1,84	0,050
Hagvistelse vs. måttlig-hög träningsintensitet	5,08	2,75 – 9,40	<0,001
Måttlig-hög träningsintensitet vs. lättare motion	0,27	0,15 – 0,49	<0,001
Foder/bete			
Åker- och ängsbete & kombinationer av alternativ vs. skogsbete	1,24	0,68 – 2,26	0,587
Åker- och ängsbete & kombinationer av alternativ vs. grushage & annat alternativ	1,06	0,74 – 1,51	0,840
Hö vs hösilage	1,53	1,09 – 2,16	0,018
Pelleterad kraftfoder vs havre & korn	0,44	0,18 – 1,09	0,119
Pelleterad kraftfoder vs. lucern	1,05	0,48 – 2,28	>0,999
Pelleterad kraftfoder vs. betfor	1,13	0,40 – 3,24	>0,999
Havre & korn vs. lucern	2,36	0,83 – 6,71	0,172
Havre & korn vs. betfor	2,56	0,73 – 9,00	0,241
Lucern vs. betfor	1,08	0,34 – 3,51	>0,999
Foderstaten anpassad till viktninskning vs. bibehållet hull	0,63	0,45 – 0,90	0,012
Foderstaten anpassad till viktökning vs. bibehållet hull	1,24	0,81 – 1,90	0,377
Fynd från klinisk undersökning			
Muskelatrofi	1,63	1,22 – 2,17	0,001
Hull under medelgott	1,25	0,83 – 1,87	0,329
Hull över medelgott	0,71	0,52 – 0,96	0,031
Minskat i vikt senaste 6 mån	0,72	0,52 – 0,98	0,045
Ökat i vikt senaste 6 mån	0,72	0,49 – 1,06	0,111
Förtjockad mankam	1,37	1,01 – 1,85	0,050

Allmänna data

De vanligast provtagna raserna var islandshästar, korsningsponnyer, shetlandsponnyer samt halvblod. Vid analys av risken att diagnosticeras med PPID framgår att ponnyer löper 3 gånger så hög risk att drabbas jämfört med hästar. Ingen könspredisponering kunde påvisas.

Anamnestiska uppgifter

Icke- lättfödda hästar visade sig löpa nästan dubbelt så stor risk att ha förhöjda ACTH-värden än de hästar som bedömdes lättfödda. Man såg också att hästar som faller vinterpälsten sent löper drygt 2,5 gånger så hög risk för förhöjda ACTH-värden jämfört med de hästar som faller vinterpälsten normalt. Hos hästar som faller pälsen på undersidan av halsen sent sågs en 3,5 gång så stor risk för ökade ACTH-värden. Något samband mellan antalet fånganfall och en positiv diagnos för PPID kunde inte påvisas. Någon skillnad i odds att diagnosticeras med ökade ACTH-koncentrationer i förhållande till senaste fång kunde inte påvisas oavsett om senaste fånganfall var pågående vid provtagning eller > 12 månader sedan. Detta med undantag av att hästar som har haft fång för 6–12 månader sedan. Jämfört med dessa, löpte hästar som inte haft fång 3,5 gånger så stor risk att diagnosticeras med förhöjda ACTH-koncentrationer. Jämförelse av oddsen att uppvisa ökade ACTH-värden om hästen enbart gick i hage eller om den fick lättare motion visade att det var 1,5 gånger så stor risk att hästen uppvisade höga nivåer om den enbart gick i hage. Om hästen istället fick måttlig-hög träningsintensitet var risken 5 gånger lägre än om hästen enbart gick i hage. Vid jämförelse av hästar som fick lättare motion med de som presterade på måttlig-hög nivå sågs hos lättmotionerande hästar nästan 4 gånger så stor risk att uppvisa höga ACTH-värden.

Foder/bete

Vid jämförelse av hästar som gick på någon form av gräsbete med de som gick på skogsbete respektive grushage/hage utan större betesmöjligheter kunde inte någon odds-skillnad påvisas. Jämförelse av oddsen att diagnosticeras med ökade ACTH-värden mellan hästar som åt hö och de som åt hösilage visade att de hästar som åt hö löpte 1,5 gånger större risk att uppvisa höga värden. Oddsen att diagnosticeras med PPID skiljde sig inte mellan hästar beroende på vilket kraftfoder de åt.

Vid analys av foderstatens anpassning till hästens hull, kunde ingen skillnad i odds påvisas hos hästar som hade en foderstat anpassad till viktökning istället för bibehållet hull, men däremot sågs drygt 1,5 gånger större risk att uppvisa höga värden om hästen hade en foderstat anpassad till bibehållet hull jämfört med en anpassad till viktnedskning.

Fynd från klinisk undersökning

Odds att uppvisa förhöjda ACTH-värden var drygt 1,5 gånger högre hos hästar som uppgavs ha visat tecken på muskelatrofi de senaste 6 månaderna. Någon skillnad i risk kunde inte påvisas hos hästar med ett hull under medelgott jämfört med hästar med ett normalt hull. Nästan 1,5 gång högre odds att diagnosticeras med sjukdomen sågs hos hästar med normalt hull i jämförelse med hästar som hade ett hull över medelgott. Oddsen att utveckla förhöjda ACTH-värden var nästan 1,5 gånger högre hos de hästar som haft bibehållet hull de senaste 6 månaderna jämfört med de som minskat i vikt under samma tid. Någon skillnad i odds hos de hästar som istället ökat i vikt kunde inte påvisas. Hästar med förtjockad mankam visar sig löpa nästan 1,5 gånger så stor risk att uppvisa förhöjda ACTH-värden.

DISKUSSION

Att provta för PPID har blivit vanligare efter att sjukdomen uppmärksammats hos djurägare genom att informationen om sjukdomen ökat i tidningar och på internet. Tidigare sågs sjukdomens typiska kliniska tecken mer som tecken på åldrande. Många av de kliniska symptomen vid PPID såsom letargi, viktnedgång, muskelförlust, bukighet och hirsutism är dessutom ospecifika och därför har dessa tecken ofta inte tolkats som en anledning att söka veterinärvård. I den här studien var medianåldern hos hästar med en positiv diagnos för PPID 20 år, vilket överensstämmer med medianåldern i många andra studier. Andra studier, likt den av Donaldson *et al.* (2004) visar på en något lägre medianålder, 15,5 år.

Studien bygger på en förenklad diagnostik av PPID genom att gränsvärdet för positivt respektive negativt prov baserats på ett cut-off värde för ACTH enbart justerat för säsong. En häst har således klassats som positiv för PPID oavsett om dess ACTH-värde överstigit gränsvärdet med enbart decimaler eller med god marginal, vilket man givetvis bör ha i åtanke.

Att någon gråzon för ACTH inte förekommit innebär att flera hästar som tolkats som positiva i själva verket kan ha haft ACTH-stegring av annan anledning än PPID. Antal hästar som hade ACTH över referensvärdet med mindre än 10 enheter var 162, medan antalet hästar med ett ACTH med minst 10 enheter över referensvärdet var 215. Bland de 162 hästar som befinner sig mindre än 10 enheter över referensvärdet kan man anta att ett antal felaktigt är diagnostiserade positiva. Å andra sidan kan denna strikta tolkning av ACTH-värden resulterat i att vi tidigt fångat upp hästar med stigande ACTH-nivåer som således är under utveckling av PPID. Vi kan således inte uttala oss om exakt hur många hästar i studien som med säkerhet har sjukdomen PPID, vilket är en svårighet som hade kvarstått oavsett var vi exakt satt våra gränsvärden. I en studie av Beech *et al.* (2009) konstaterades en årstidsvariation i ACTH hos både hästar med och utan PPID. Hos båda grupperna sågs de högsta koncentrationerna mellan augusti till oktober, vilket stämmer överens med resultaten från liknande studier (McFarlane, 2011). De största skillnaderna i koncentration mellan grupperna sågs också under samma period. Det är således viktigt med referensvärden anpassade efter årstid. I studien av Copas *et al.* (2012) var det övre gränsvärdet för normalintervallet av ACTH 6,5 pmol/L under november–juli och 10,5 pmol/L under augusti–oktober, vilket är på snarlik nivå som den här studiens cut-off nivåer på < 7 pmol/L respektive < 11 pmol/L. Rendle *et al.* (2015) visade att ACTH för diagnostik av PPID hade en sensitivitet på 69% och en specificitet på 81%. I en annan studie av Rendle *et al.* (2014) konstaterades att när ACTH-koncentrationer var mellan 4,2–8,9 pmol/L bör ytterligare tester genomföras för att öka sannolikheten för en korrekt diagnos då det inom detta intervall kan vara svårt att särskilja hästar med och utan PPID.

Den relativt höga specificiteten för ACTH och den snäva gråzonen som Rendle *et al.* (2015) presenterar gör att vi har valt att klassa alla hästar över referensvärdet som misstänkta att ha PPID. Med tanke på den något lägre sensitiviteten kanske antalet falskt negativa istället kan vara något fler. Rendle *et al.* jämförde uppmätta ACTH-värden med resultaten vid histopatologisk undersökning, vilken anses som golden standard. Av totalt 67 hästar stämde ACTH-värden inte överens med histopatologisk undersökning i 21 av fallen (31,3%). Man såg 19 falskt negativa och 2 falskt positiva. Nio av dessa fall hade ACTH-koncentrationer inom gråzonen. Av de återstående hade 11 hästar ACTH-koncentrationer <4,2pmol/L och en häst hade ACTH-koncentration över 8,9pmol/L.

Intressant är också hur hästarna i studien valts ut för provtagning. Resultaten representerar *inte* ett tvärsnitt av Sveriges hästpopulation utan ger oss snarare en bild av vilka faktorer/symptom som får Sveriges djurägare och veterinärer att väcka en misstanke om PPID. Enligt remisserna uppvisar många av hästarna typiska symptom för PPID. Många av hästarna befinner sig också

i en ålder där risken för PPID är större. Vissa hästar är istället unga och utan kliniska tecken på PPID. Vissa remisser ger också intryck att vara en provtagning i ett försök att hitta en orsak till ett prestationsproblem eller beteendeförändring, exempelvis hos en ung häst. Dessa hästar verkar dock inte utgöra något större antal.

Icke- lättfödda hästar visade sig löpa nästan dubbelt så stor risk att uppvisa förhöjda ACTH-värden än de hästar som bedömdes som lättfödda. Hästar med normalt hull hade också cirka 1,5 gånger så stor risk för ökade ACTH-värden jämfört med hästar med ökat hull. Många hästar med PPID visar tecken på avmagring och blir svårare att "hålla i hull" (Schott, 2006), vilket också ofta kan vara ett problem hos äldre hästar. Risken var nästan 1,5 gånger högre att drabbas av ökade nivåer hos de hästar som haft bibehållet hull de senaste 6 månaderna jämfört med de som minskat i vikt under samma tid. Detta korrelerar också med de resultat som sågs vid analys av foderstatens anpassning till hästens hull. Ingen skillnad i odds kunde påvisas hos hästar som hade en foderstat anpassad till viktökning jämfört med bibehållet hull, men däremot sågs drygt 1,5 gånger större risk att uppvisa ökade ACTH-värden om hästen hade en foderstat anpassad till bibehållet hull jämfört med en anpassad till viktminskning. Således visar hästar med normalt hull och hästar som bibehållit hullet de senaste 6 månaderna en ökad risk för PPID, vilket antyder att den avmagring som ofta ses hos hästar med PPID sker över en längre tid än 6 månader. McGowan *et al.* (2013) undersökte sambandet mellan body mass index och en positiv diagnos för PPID och kunde dock inte visa på något samband. Däremot sågs omfördelning av kroppsmassa, som gett upphov till bukighet och en förlorad överlinje/hängrygg, ha en signifikant korrelation till diagnosen PPID. Denna förändring har troligt också ett samband till viss muskelatrofi, vilket stämmer väl överens med resultaten i denna studie, där oddsen att diagnosticeras med PPID var drygt 1,5 gånger högre hos hästar som uppgavs visat tecken på muskelatrofi de senaste 6 månaderna. Schott (2006) har sammanställt information från 6 olika studier. Där varierade prevalensen av viktförlust och muskelatrofi hos hästar med PPID mellan 38–88%.

Även den omfördelning av fett som sker hos hästar med PPID bidrar till det förändrade utseendet med bl.a. bukighet. McGowan *et al.* (2013) undersökte korrelation mellan supraorbitalt fett och PPID. Det visade sig att hästar med supraorbitalt fett löpte 3 gånger så stor risk att uppvisa förhöjda ACTH-värden. Vår studie undersökte istället fettdepositioner i mankammen. Hästar med förtjockad mankam visade sig löpa nästan 1,5 gånger så stor risk att uppvisa förhöjda ACTH-värden. I studien av Donaldson *et al.* (2004) var onormal fettdistribution, inklusive fettdepositioner i nacken, det vanligaste kliniska tecknet hos de hästar som misstänktes ha PPID. I sammanställningen av flera studier av Schott (2006) varierade förekomsten av onormal fettdistribution från att ses hos 9% av hästar med PPID till att ses hos så många som 67%. Vår studie visade att hästar som faller vinterpälsten sent löper drygt 2,5 gånger så hög risk att uppvisa ökade ACTH-värden jämfört med de hästar som faller normalt. Hos hästar som faller pälsen på undersidan av halsen sent sågs en 3,5 gång så stor risk att diagnosticeras med PPID. I studien av McGowan *et al.* (2013) sågs en drygt 10 gånger så stor risk att visa förhöjda ACTH-värden vid ägarrapporterad hirsutism och drygt 6 gånger så stor risk vid hirsutism upptäckt vid klinisk undersökning. I studien av Schott (2006) varierade förekomsten av hirsutism hos hästar med PPID mellan 47–100%. I kontrast till detta visade de flesta hästarna med misstänkt PPID inga tecken på hirsutism i studien av Donaldson *et al.* (2004). Dock har dessa studier inte samma rasfördelning.

Av de 829 som svarat på frågan om hästen haft några tidigare fånganfall var det 520 hästar (62,7%) som haft ett fånganfall eller fler. Av dessa 829 var det 332 (40,0%) som visat förhöjda ACTH-värden och 197 av dessa (59,3%) hade uppvisat ett fånganfall eller fler. Någon korrelation mellan antalet fånganfall och en positiv diagnos för PPID kunde inte påvisas. Detta skiljer sig från studien av McGowan *et al.* (2013), där oddsen visade sig vara drygt 4 gånger så

höga att diagnosticeras med PPID då hästen haft fång. Någon skillnad i odds att diagnosticeras med PPID i förhållande till senaste fång kunde inte påvisas oavsett om senaste fånganfall var pågående vid provtagning eller > 12 månader sedan. Detta med undantag av att hästar som har haft fång för 6–12 månader sedan. Jämfört med dessa, löpte hästar som inte haft fång 3,5 gånger så stor risk att diagnosticeras med PPID. Detta resultat tros dock bero på slumpen. I sammanställningen av Schott (2006) ses kronisk fång hos 24–82% av hästarna med PPID. Endast 86 av de 960 inskickade remisserna (9,0%) hade även en frågeställning om EMS. Detta är värt att notera då EMS, utöver PPID, är en vanlig orsak till fång. Fler veterinärer borde därför även haft en frågeställning om EMS för att kunna ställa diagnos. En allmän uppfattning verkar dock vara, efter konsultation av ett flertal kollegor, att man väljer att enbart provta för PPID då denna sjukdom går att medicinera till skillnad från EMS. Flera kollegor och djurägare verkar anse att om en häst uppvisar symptom på övervikt och onormala fettdepositioner korrigeras detta genom reglering av foderintag och motion. Det bedöms då överflödigt att bekosta provtagning för EMS då en positiv diagnos skulle resultera i liknande åtgärder.

Vid jämförelse av hästar som gick på någon form av gräsbete med de som gick på skogsbete respektive grushage/hage utan större betesmöjligheter kunde inte någon odds-skillnad påvisas. Odds att diagnosticeras med ökade ACTH-nivåer skiljde sig inte mellan hästar beroende på vilket kraftfoder de åt. Jämförelse av odds att diagnosticeras med PPID mellan hästar som åt hö och de som åt hösilage visade att de hästar som åt hö löpte 1,5 gånger större risk att uppvisa ökade värden. Vad orsaken till detta skulle vara är oklart. Jämförelse av odds att uppvisa förhöjda ACTH-nivåer om hästen enbart gick i hage eller om den fick lättare motion visade att det var 1,5 gånger så stor risk att hästen uppvisade ökade nivåer om den enbart gick i hage. Om hästen istället fick måttlig-hög träningsintensitet var risken 5 gånger lägre att uppvisa ökade ACTH-nivåer än om hästen enbart gick i hage. Vid jämförelse av hästar som fick lättare motion med de som presterade på måttlig-hög nivå sågs hos lättmotionerande hästar nästan 4 gånger så stor risk att visa ökade nivåer. Här sågs ett s.k. ”dos-responssamband” vilket ökar sannolikheten för att detta är ett kausalt samband. Orsaken skulle kunna vara en förändrad metabolism mellan ett tillstånd av vila och ett tillstånd av träning. Det skulle också, kanske troligare, kunna förklaras av att den äldre hästpopulationen troligare enbart går i hage än presterar på en måttlig-hög intensitetsnivå.

Ingen könspredisponering kunde inte påvisas, likt tidigare studier. Vid analys av risken att diagnosticeras med PPID framgår i vår studie att ponnyer löper 3 gånger så hög risk att uppvisa förhöjda ACTH-värden än hästar, vilket är en uppgift som inte kunnat påvisas i McGowan *et al.* (2013), men exempelvis i studier gjorda av Hillyer MH (1992) och Harold C (2001).

Av samtliga hästar som provtogs för PPID stod 15,2% på någon typ av behandling, vanligen smärtlindrande, vid tidpunkt för provtagningen. Detta kan således ha påverkat provresultatet och gett falskt höga ACTH-värden till följd av smärta eller stress (McFarlane, 2011). Man vet också att vissa läkemedel inverkar på ACTH-koncentrationen (Hurcombe, 2011). Vad gäller NSAID's eventuella inverkan har jag dock inte funnit några säkra källor. Även här kan avsaknaden av gräzon påverkat andelen hästar med förhöjda ACTH-värden, då mindre höjningar skulle kunna bero på stress i samband med provtagning. Här hade man också kunnat tänka sig en ytterligare punkt på remissen; ”verkar hästen lugn vid provtagningen? Ja/nej”. Av de som visade förhöjda ACTH-koncentrationer provtogs 52,5 % under november–juli och 47,5% provtogs augusti–oktober, vilket ytterligare stärker de teorier som finns att det verkar finnas en ökad chans att få en positiv diagnos under hösten (McFarlane, 2011).

Remissens begränsningar

Det går utifrån remissen inte att avgöra vilken tidsperiod som utfodringen med vallfoder avser, dvs. om det är det hästen åt vid provtagningen eller om det var vad hästen ätit generellt sett fördelat över året. Detsamma gäller för typ av hage. Det verkade även råda förvirring kring skillnaden mellan åkermarksbete och natur-/ängsbete. De breda valmöjligheterna av kraftfoder i enkäten visade sig också vara svårt att hantera analysmässigt då olika kombinationer var vanligt förekommande.

När det kommer till frågan om huruvida hästen upplevdes som lättfödd eller inte resulterade i viss förvirring av de svarande då många själva skrivit till "normalfödd" i marginalen, vilket då blev tolkat som "icke-lättfödd". Istället kunde frågan formulerats som: upplevs hästen som a) lättfödd, b) normalfödd, c) svårödd.

När det kommer till hullförändringarna fanns i enkäten tre alternativ att fylla i: minskat i vikt, bibehållen vikt, ökat i vikt. Många skrev dock till i marginalen att hästen "varierat i vikt", vilket i efterhand konstruerades som ett ytterligare svarsalternativ. Detta kan också ge upphov till en felkälla i och med att andra eventuellt hade önskat att fylla i detta alternativ om det funnits med från början i remissen. Det är också svårt att korrelera till eventuell foderstat som orsak till variationerna.

En annan felkälla kan vara att hullförändringen anges som förändring de senaste 6 månaderna och foderstatens anpassning till viktminskning, bibehållet hull respektive viktökning inte är angiven i korrelation till detta. Det är alltså svårt att veta om foderstaten anpassats nyligen eller långt tidigare, vilket gör det svårt att korrelera den till hästens eventuella hullförändring.

Hur många av dessa punkter som ska klassas som riskfaktorer och hur många som istället är en följd av sjukdomen är svårt att uttala sig om. De faktum att ponnyer bedöms löpa tre gånger så stor risk kan således med säkerhet klassificeras som en riskfaktor, likaså det faktum att risken att uppvisa ökade koncentrationer ACTH ökar med en stigande ålder. Huruvida resterande faktorer är sådana som uppträder före sjukdomens uppkomst och således banar väg för denna eller om de helt enkelt är en följd av en redan manifesterad sjukdom går i studien inte att bedöma. För att vidare förstå betydelsen av kliniska tecken och predisponerande faktorer behöver vidare studier genomföras.

Studien har begränsats till att framförallt klargöra om det finns några samband mellan tänkbara riskfaktorer och symptom vid diagnosticerad PPID. Vidare hade det varit intressant att fördjupa sig i de faktorer som rör fång. Hur hölls dessa hästar avseende motion, bete och utfodring? Många hästar som tidigare haft minst ett fånganfall provtogs enbart för PPID och inte för EMS. Då EMS, utöver PPID är en vanlig orsak till fång är det lämpligt att säkerställa en diagnos för att kunna optimera skötselrutiner och utfodring.

REFERENSER

Beech, J., Boston, R.C., McFarlane, D. and Lindborg, S. (2009) Evaluation of plasma ACTH, α -melanocyte-stimulating hormone, and insulin concentrations during various photoperiods in clinically normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 235, 715-722.

Copas, V.E.N. & Durham, A.E. (2012). Circannual variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in the UK in normal horses and ponies, and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*. 44, 440-443.

Cornell University, (2014). *Animal Health Diagnostic Center*.
https://internet.slu.se/globalassets/mw/riktade/vh/utbildning/bilaga_1_referensexempel_anv_sk_rifil_pres_exarb_vet_141005.pdf. [2017-10-21].

Dybdal N.O., Hargreaves K.M., Madigan J.E., Gribble D.H. Kennedy P.C. & Stabenfeldt G.H. (1994). Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol 204. 15;204(4):627-32.

Frank, N., Andrews, F. M., Sommardahl, C.S., Eiler, H., Rohrbach, B.W. & Donnell, R.L. (2006). Evaluation of the Combined Dexamethasone Suppression/Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test for Detection of Pars Intermedia Pituitary Adenomas in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), pp 987–993.

Harold C, Schott II (2001), Coursen CL, Eberhart SW, Nachreiner RJ, Refsal KR, Ewart SL, Marteniuk JV. The Michigan Cushing's project. In: Proceedings of the 47th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners p. 22–4.

Harold C, Schott II (2006), Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: Challenges of Diagnosis and Treatment. *Bain Fallon Memorial Lectures*. Volume 31, pp 175-194.

Hillyer MH, Taylor FGR, Mair TS, Murphy D, Watson TDG, Love S. Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Veterinary Education* 1992;4:131–4.

Holscher MA, Linnabary RL, Netsky MG, Owen HD. Adenoma of the pars intermedia and hirsutism in a pony. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician* 1978;73:1197–200

Donaldson, MT., Jorgensen, AJ, Beech, J (2004). Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1;224(7):1123-7.

McCue, P.M. (2002). Equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18(3), pp 533–543.

McFarlane, D. (2007). Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. *Ageing Research Reviews*, 6(1), pp 54–63.

McFarlane, D. (2011). Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27(1), pp 93–113.

- McGowan, C.M. (2005). Diagnosis and treatment of equine Cushing's syndrome. *The veterinarian*.
- McGowan, C.M. & Neiger, R. (2003). Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 35(4), pp 414–418.
- McGowan & Pinchbeck GP (2013). Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal* Jan;45(1):74–9.
- Millington, W.R., Dybdal, N.O., Dawson, R., Manzini, C. & Mueller, G.P. (1988). Equine Cushing's Disease: Differential Regulation of β -Endorphin Processing in Tumors of the Intermediate Pituitary. *Endocrinology*, 123(3), pp 1598–1604.
- Rendle, D. I., Duz, M., Beech, J., Parkin, T. & Durham, A.E. (2015). Investigation of Single and Paired Measurements of Adrenocorticotrophic Hormone for the Diagnosis of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), pp 355–361.
- Rendle, D.I., Litchfield, E., Heller, J., & Hughes, K.J. (2014). Investigation of rhythms of secretion and repeatability of plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in healthy horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*.
- Saiardi, A. & Borrelli, E. (1998). Absence of Dopaminergic Control on Melanotrophs Leads to Cushing's-Like Syndrome in Mice. *Molecular Endocrinology*, 12(8), pp 1133–1139.
- Samuel D.A. Hurcombe (2011). Hypothalamic-Pituitary Gland Axis Function and Dysfunction in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* [online]. Vol. 27, No. 1, april 2011.
- Schott II, H.C. (2002). Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18(2), pp 237–270.
- Sjaastad Ö. V., Hove K. & Sand O. (2003). *Physiology of domestic animals*. pp. 229, 247. Scandinavian veterinary press, Oslo.
- Wilson, M.G., Nicholson, W.E., Holscher, M.A., Sherrell, B.J., Mount, C.D. & Orth, D.N. (1982). Proopiomelanocortin Peptides in Normal Pituitary, Pituitary Tumor, and Plasma of Normal and Cushing's Horses. *Endocrinology*, 110(3), pp 941–954.